Lane Medical Library

Über Sublamin
und dessen toxische Wirkung im Vergleich zu der des Sublimats.

INAUGURAL-DISSERTATION

WELCHE

ZUR ERLANGUNG DER DOCTORWÜRDE

IN DER

MEDICIN UND CHIRURGIE

MIT ZUSTIMMUNG

DER MEDICINISCHEN FACULTÄT

DER

FRIEDRICH-WILHELMS-UNIVERSITÄT ZU BERLIN

am 15. August 1902

NEBST DEN ANGEFÜGTEN THESEN

ÖFFENTLICH VERTEIDIGEN WIRD

DER VERFASSER

Dr. phil. Adolf Schuftan,

in der Schweiz approbierter Arzt

deutscher Apotheker und vereideter Gerichtschemiker aus Freiburg (Schlesien).

OPPONENTEN:

Herr Dr. med. Paul Fiegel, Specialarzt für Chirurgie.

- Dr. med. Siegfried Weissbein, pract. Arzt.

- Dr. med. Victor Tarrasch, pract. Arzt.

BERLIN.

Buchdruckerei von Gustav Schade (Otto Francke).

Linienstrasse 158.

Seinen lieben Freunden

Hugo Bruck und Carl Friedemann

gewidmet

vom

Verfasser.

Seit kurzem kommt unter dem Namen Sublamin ein Quecksilberpräparat in den Handel, dessen Herstellung auf demselben Princip beruht, wie das seinerzeit in die Therapie eingeführte Argentamin. Wie bei letzterem haben wir auch hier eine Äthylendiaminverbindung vor uns, in der zum Unterschiede von dem Argentamin an Stelle des Silbers das Quecksilber getreten ist. In dem einen, wie in dem andern Falle ist man indessen von dem Gedanken ausgegangen, eine Metallverbindung bezw. ein Antisepticum zu gewinnen, das im Gegensatz zu anderen metallischen Desinfectionsmitteln möglichst tief in das Gewebe eindringt, um auch noch dort event. eingedrungene Bacterien zu erreichen.

Es sei von vornherein vorausgeschickt, dass, soweit bisher praktische, wie experimentelle Versuche mit Sublamin angestellt worden sind, diese sich nur auf die Desinfection der Hände und der Haut im allgemeinen beschränken; ebenso, wie nicht unerwähnt bleiben soll, dass die zunächst angestellten Versuche mit einem flüssigen Äthylendiaminpräparat, dem Quecksilbercitratäthylendiamin vorgenommen wurden, an dessen Stelle nach Kenntnis der Erfolge behufs bequemerer Handhabung erst später ein festes Präparat, das jetzt unter dem Namen Sublamin in den Handel gebrachte Quecksilbersulfatäthylendiamin getreten ist.

Dieses Präparat, welches vor allem dazu bestimmt ist, das Sublimat, dem bekanntlich trotz seiner hervorragenden bactericiden Kraft mancherlei Mängel anhaften, zu ersetzen, enthält auf 3 Moleküle Quecksilbersulfat 8 Moleküle Äthylendiamin. Es bildet weisse Nadeln, die in Wasser sehr leicht mit alkalischer Reaction, in Alkohol schwer löslich sind. Sein Quecksilbergehalt beträgt circa 43%, so dass demnach 1,7 Gramm Sublamin die gleiche Menge Quecksilber enthalten wie 1 Gramm Sublimat. Eiweisslösungen werden selbst bei

höherer Temperatur weder von verdünnten, noch concentrierten Sublaminlösungen coaguliert, ein Vorzug, der dem Sublimat gegenüber ohne weiteres in die Augen springt; denn erfahrungsgemäss coaguliert eine 1‰ige Eiweisslösung durch Sublimatlösungen von derselben Concentration schon bei gewöhnlicher Temperatur, eine Thatsache, die man stets für die fehlende Tiefenwirkung dieses Desinficiens verantwortlich gemacht hat. Ausserordentlich vorteilhaft erscheint der Umstand, dass das Sublamin in Wasser ungemein leicht und fast in jedem Verhältnis löslich ist. Mit Seifenlösung giebt das Präparat keine Fällung, so dass es im Gegensatze zum Sublimat auch bei Gegenwart von Seife seine Desinfectionskraft behält. Nickelmetall wird von Sublaminlösungen ebenfalls weder bei niedriger Temperatur, noch in der Hitze angegriffen, so dass Sublamin sich sehr gut zur Sterilisation von Nickelinstrumenten eignet.

Was die bacteriologische Seite bezw. den Desinfectionswert des Sublamins betrifft, so sind darüber bereits mehrere Arbeiten erschienen. Unter dem Titel: „Vergleichende Untersuchungen über den Wert der mechanischen und Alkoholdesinfection der Hände gegenüber der Desinfection mit Quecksilbersalzen, speciell des Quecksilberäthylendiamins“ haben B. Krönig und M. Blumberg sehr exact ausgeführte Untersuchungen in der „Münchener med. Wochenschrift“ 1900 No. 29 und 30 veröffentlicht, welche nachstehend auszugsweise wiedergegeben werden sollen. Die Arbeit genannter Autoren erstreckt sich wesentlich auf die Bestimmung des Desinfectionswertes der Quecksilbersalze, insbesondere des Quecksilberäthylendiamins bei der Desinfection der Hände des Operateurs. Nach kurzer Recapitulation der Art und Weise, deren man sich bisher bediente, um den Wert einer Händedesinfectionsmethode festzustellen, bemängeln die Autoren den allgemein üblichen Modus, die Handabschabsel nach vorgenommener Desinfection auf künstliche Nährböden zu übertragen. Dieselben müssten vielmehr, um den Verhältnissen der Praxis gerecht zu werden, auf empfängliche Versuchstiere übergeimpft werden. Bedingung sei natürlich, dass vor der Desinfection die Hände mit bestimmten Bacterienarten beschickt würden, die imstande

seien, in kleinsten Mengen Versuchstiere zu inficieren, ohne für den Menschen pathogen zu sein.

Diesen Anforderungen genüge nach ihren Erfahrungen am besten der Micrococcus tetragenus, der für den Menschen unschädlich, bei Mäusen, in geringen Quantitäten subcutan beigebracht, eine tötliche Bacteriämie hervorrufe, während Meerschweinchen nur bei intraperitonaealer Injection an allgemeiner Peritonitis zu Grunde gehen.

Krönig und Blumberg betrachten die Hände dann als genügend desinficiert, wenn auf den Thierkörper übertragene Hautabschabsel keine in diesem mehr entwickelungsfähige Keime enthalten.

Die absolute Unschädlichkeit der angeführten Bacterienart für den Menschen ist für die Exactheit der Versuche insofern von wesentlicher Bedeutung, als sie den genannten Autoren gestattete, ihre Experimente direct an der Oberfläche der lebenden Haut auszuführen und so den thatsächlichen Verhältnissen Rechnung zu tragen, zumal da die tote Haut sich im Gegensatz zur lebenden ausserordentlich leicht desinficieren lässt und die dort gewonnenen Resultate leicht zu falschen Schlüssen Veranlassung geben könnten.

Nach diesen Principien haben die Verfasser folgende Desinfectionsmethoden geprüft:

1. Die mehr oder weniger rein mechanische Desinfection, Bearbeitung der Hände mit Wasser und Schmierseife bezw. Schleich'scher Seife allein.

2. Die Combination der mechanischen Desinfectionsmethode mit nachträglicher Einwirkung eines chemischen Desinficiens und zwar als letzteres

a) den Alkohol in Form der von Ahlfeld so warm empfohlenen Heisswasser-Alkoholbehandlung;

b) die Combination der mechanischen Desinfection mit nachträglicher Anwendung von 1‰ Sublimatlösung;

c) die Combination der mechanischen Desinfection mit nachträglicher Anwendung einer neuen Quecksilbersalzverbindung, der Quecksilberäthylendiaminlösung[1]).

[1]) Das hier verwendete Präparat ist das flüssige Quecksilbercitrat-Äthylendiamin, aber in seiner bactericiden Wirkung dem Sublamin vollkommen entsprechend.

Von den Versuchsresultaten, die im übrigen die Unzulänglichkeit der rein mechanischen, sowie die der Ahlfeldschen Methode ergaben, interessiert uns hier nur die combinierte Methode unter Anwendung von Quecksilberäthylendiamin.

Die genauere Versuchsanordnung der Verfasser war nach deren Angabe im allgemeinen folgende:

Es wurde von einer aus dem Breslauer hygienischen Institut bezogenen virulenten Tetragenuscultur eine Maus durch Einbringen einer Quantität der Reincultur unter die Rückenhaut inficiert. Die Maus starb 48 Stunden post infect. Von dem Milzgewebe dieser Maus wurden drei Verdünnungsplatten von Agar angelegt und von der ersten Verdünnung am 4. Tage eine Colonie auf schräg erstarrtes Agar überimpft. Diese Culturen, welche in verschiedenen Generationen fortgezüchtet wurden, sind dann bei den verschiedenen Versuchen verwendet worden.

Die Suspension der Bacterien geschah nach Angabe der genannten Forscher folgendermassen:

In eine kleine, in einem Mörser befindliche Quantität neutraler Traubenzuckerbouillon werden die mit einem sterilen Platinspatel auf der Oberfläche des Agar entwickelten Colonien vorsichtig übertragen, worauf alsdann die Aufschwemmung mit einem sterilen Pistill möglichst innig in der Bouillon verrieben wird. Diese so gewonnene Aufschwemmung wird jetzt auf die Oberhaut der Hände der Versuchsperson gebracht und dort 5 Minuten lang derartig kräftig verrieben, dass die beiden Hände gegenseitig die Verreibung der Aufschwemmung an Händen und Fingern übernehmen.

Die Entnahme von der Oberhaut geschieht dann nach der Antrocknung der Aufschwemmung in folgender Weise:

Man schüttet in die eine Hohlhand einen Theelöffel voll sterilen Marmorstaubs und giebt hierzu eine kleine Menge neutraler sterilisierter Traubenzuckerbouillon. Alsdann wird der mit Flüssigkeit versetzte Marmorstaub auf beiden Händen ungefähr 5 Minuten lang energisch verrieben, um schliesslich unter allmählichem Zusatz von Traubenzuckerbouillon den Marmorstaubbrei durch festes Aneinanderdrücken der Hände

auszupressen und in einer sterilen Schale aufzufangen. Um den letzten Rest des auf der Oberhaut nach dem Auspressen mit den Händen übrig bleibenden Marmorstaubbreis nicht zu verlieren, wird derselbe mit einem sterilisierten Skalpell von den Händen abgerieben und ebenfalls mit in die aufgefangene Flüssigkeit gebracht. Diese Marmorstaubaufschwemmung wurde zu gleichen Teilen subcutan unter die Rückenhaut gespritzt.

Von dieser von Krönig und Blumberg im allgemeinen angewendeten Methode wurde bei Verwendung der Quecksilbersalzlösungen nur insofern abgewichen, als sie die Hand nach der Desinfection mit mehreren Litern sterilisierten destillierten Wassers, dann mit sterilisiertem Hammelblutserum und schliesslich noch mit Bouillon abspülen liessen, bevor die Entnahme mit dem Marmorstaub gemacht wurde.

Von den zahlreichen von den genannten Autoren ausgeführten Versuchen seien hier der Kürze wegen nur folgende erwähnt:

1. Die Haut der Hände einiger Studenten wurde mit Tetragenus inficiert. Alsdann liessen Krönig und Blumberg auf die Hände der einen Gruppe von Studenten eine bestimmte Zeit eine 1 prom. Sublimatlösung, auf die der andern eine 1,2 prom. Quecksilberäthylendiaminlösung und schliesslich auf die der dritten eine 1%ige Quecksilberäthylendiaminlösung einwirken. Die 1,2 prom. Quecksilberäthylendiaminlösung entsprach äquimolecularen Mengen der 1 prom. Sublimatlösung. (100,0 der 1% Hg-Äthylendiaminlösung enthalten 0,61 Hg.)

Um eine recht kräftige Imbibition der Haut mit den Quecksilbersalzen zu erreichen, wurde folgendes Verfahren eingeschlagen:

Vor der Infection mit dem Tetragenus wurde die Haut 15 Minuten lang mit Wasser, Schmierseife und Bürste behandelt und dann abgetrocknet. Erst jetzt kam auf die Haut eine Aufschwemmung von Tetragenus, die von 40 schräg erstarrten Agarröhrchen gewonnen war.

Von dieser Suspension wurden 6 ccm auf die Hände eines Studenten gebracht und dort nach kräftigem Einreiben 5 Minuten antrocknen gelassen. Dann wurde die Haut 3 Minuten mit Wasser von 42° C., Seife und

Bürste behandelt, danach kurze Zeit mit sterilisiertem Leitungswasser abgespült und schliesslich 6 Minuten lang mit einer wässrigen 1%igen Quecksilberäthylendiaminlösung gebürstet. Alsdann geschah die Entnahme mit Marmorstaub in der oben angegebenen Weise. Das Ergebnis dieses Versuches stellte sich folgendermassen dar:

Im ganzen waren 10 Mäuse mit je 1 ccm der Marmorstaubaufschwemmung injiciert worden. Von diesen starben innerhalb der ersten 10 Tage 5 und zwar eine am 1., zwei am 6. und eine am 7. Tage.

Bei 4 Mäusen konnte weder mikroskopisch noch culturell im Milzblut Tetragenus nachgewiesen werden. Auch war die Milz, was bei einer Tetragenusinfection fast niemals fehlt, nicht vergrössert. Eine Maus starb am 8. Tage post infect. an Tetragenus. Die 5 am Leben gebliebenen Mäuse wurden, da die Verfasser die Beobachtung gemacht hatten, dass manchmal Mäuse zwar mit Tetragenus inficiert sind, aber diese Infection überstehen, am 11. Tage nach der Impfung getötet und sofort seciert; indessen ergab sowohl die mikroskopische wie die culturelle Untersuchung der Milz dieser 5 Mäuse keinerlei Anhaltspunkte für eine Infection mit Tetragenus.

Nun wurde ein gleicher Versuch wie der soeben beschriebene an der Hand eines andern Studenten vorgenommen, nur mit dem Unterschiede, dass hier die Desinfection eine gleiche Zeit lang mit einer 1 prom. wässerigen Sublimatlösung geschah.

Das Ergebnis war jetzt folgendes:

Von 10 inficierten Mäusen starben 4 innerhalb der ersten 10 Tage, aber nicht an Infection, da bei keiner derselben im Milzblute Tetragenus gefunden werden konnte; ebenso zeigte die Milz keinerlei Vergrösserung. Am 7. Tage post infect. starb eine Maus an Tetragenus. Wie in den vorhergehenden Fällen wurden auch hier die 5 überlebenden Mäuse am 11. Tage nach der Infection getötet und seciert, wobei constatiert werden konnte, dass in der That Tetragenusinfection vorlag, die aber das Thier überstanden hatte; denn einerseits fand sich eine stark vergrösserte Milz vor, andererseits enthielten die Ausstrichpräparate des Milzblutes unzählige Tetragenuskeime.

Schliesslich wurden genau nach den oben angegebenen Verfahren noch 6 ccm der Tetragenusaufschwemmung auf die Hände eines 3. Studenten gebracht, aber als Desinfectionsmittel eine 1,2 prom. Quecksilberäthylendiaminlösung verwendet. Das Resultat hierbei war folgendes:

Von den 10 Mäusen starb eine am 5. Tage nach der Infection, ohne dass Tetragenus in der Milz nachgewiesen werden konnte; 2 starben am 5. bezw. 6. Tage p. infect. an Tetragenus. Die anderen Mäuse wurden am 11. Tage p. infect. getötet und seciert, ohne dass indessen bei einer derselben Tetragenus hätte nachgewiesen werden können.

Zur Controle hatten die genannten Forscher ausserdem eine Platinöse voll der Tetragenusaufschwemmung einer Maus direct subcutan beigebracht. Dieselbe starb 48 Stunden nach der Impfung an Tetragenus. Die Verfasser glauben aus diesem Versuche den sicheren Schluss ziehen zu dürfen, dass die Wirkung der Quecksilberäthylendiaminlösung der der wässerigen Sublimatlösung im allgemeinen zum mindesten gleichwertig gewesen sei, bedauern aber bei ihrer Versuchsanordnung, dass es ihnen hierbei nicht möglich gewesen sei, eine Quecksilberintoxication der Mäuse auszuschliessen.

2. Ein weiterer Versuch hatte dann das Resultat, dass bei der Combination einer mechanischen 5 Minuten langen Seifendesinfection und nachfolgender 3 Minuten langer Einwirkung einer wässerigen 1 %igen Quecksilberäthylendiaminlösung so viel errreicht wurde, dass alle 10 mit den Hautabschabseln inficierten Mäuse am Leben blieben.

Nach einer ganzen Reihe anderer zu Gunsten der combinierten Desinfectionsmethode sprechender Versuche haben dann Krönig und Blumberg, um die bei Mäusen nicht zu vermeidenden Quecksilberintoxicationen auszuschalten, zu ihren weiteren Untersuchungen ausschliesslich Meerschweinchen verwendet, welche für Tetragenus nur dann empfänglich sind, wenn man die Tetragenuskeime in die Bauchhöhle bringt. In diesem Falle aber erliegen die Thiere gewöhnlich sehr rasch einer eiterigen Tetragenusperitonitis. Bei den mit Meerschweinchen unternommenen Experimenten haben die

genannten Forscher die Vorbereitung der Hände insofern modificiert, als sie sich statt der Schmierseife und des Wassers der inzwischen von Sänger empfohlenen grobkörnigen Sandseife bedienten.

Von diesen Versuchen beschreiben dieselben nur einen ausführlicher, den sie in der Weise ausführten, dass von einer an Tetragenus gestorbenen Maus Agarculturen angelegt wurden, von deren 2. Generation sie 30 Röhrchen beschickten und die Aufschwemmung in üblicher Weise herstellten. Die Hälfte derselben wurde dann auf die Hände der Versuchsperson eingerieben und 5 Minuten lang angetrocknet.

Behufs Desinfection wurden die Hände 5 Minuten lang mit der Sängerschen Sandseife und danach ebenso lange mit einer 3 prom. Quecksilberäthylendiaminlösung eingerieben. Nach der Desinfection erfolgte ein gründliches Abspülen derselben mit Wasser und Bouillon. Nun wurde die Marmorstaubaufschwemmung 4 Meerschweinchen zu gleichen Teilen nach Eröffnung der Bauchhöhle intraperitonaeal beigebracht.

Das Ergebnis hierbei war folgendes:

1 Meerschweinchen starb am 8. Tage p. infect. Dasselbe hatte sich die Naht aufgebissen; die Bauchwunde war aufgeplatzt und ein grosser Teil der Därme prolabiert. Tetragenus konnte mikroskopisch nicht aufgefunden werden. Die 3 anderen Meerschweinchen blieben am Leben.

Mit der anderen Hälfte der Aufschwemmung wurden dann die Hände einer 2. Person in oben angegebener Weise inficiert. Als Desinficiens diente neben der Sängerschen Seife jetzt eine 1 prom. Sublimatlösung. Im übrigen wurde wie früher verfahren.

Von den 4 geimpften Meerschweinchen ging wiederum eins an Prolaps der Därme am 4. Tage nach der Laparotomie zu Grunde. Ein 2. erlag am 14. Tage einer Tetragenusperitonitis. In der Bauchhöhle fand sich teils eiterige, theils blutige Flüssigkeit, welche mikroskopisch Tetragenuskeime in Reincultur aufwies. Die Därme waren grösstenteils in ein unentwirrbares Convolut verbacken. Die übrigen 2 Meerschweinchen blieben am Leben.

Zur Controle hatten die genannten Forscher einen

Teil der Bacterienaufschwemmung einem Meerschweinchen in das Peritonaeum gebracht, worauf dasselbe 18 Stunden p. infect. an einer allgemeinen eiterigen Tetragenusperitonitis zu Grunde ging.

Ausserdem war zur Controle noch eine Maus geimpft worden, die 2 Tage später ebenfalls an allgemeiner Tetragenusinfection starb. Dieser Versuch liess demnach erkennen, dass die 3 ‰ige Quecksilberäthylendiaminlösung der 1 ‰igen Sublimatlösung an Wirksamkeit überlegen war. Während nämlich von den nach Anwendung der Sublimatdesinfection geimpften Meerschweinchen eins einer schweren Tetragenusperitonitis erlag, blieben bei der Quecksilberäthylendiaminlösung sämtliche Meerschweinchen frei von Tetragenus.

Es kam nun noch darauf an festzustellen, in wie weit sich die Tiefenwirkung des neuen Präparates von der des Sublimats vorteilhaft unterscheidet. Dass das Quecksilberäthylendiamin infolge seiner Beständigkeit in Eiweisslösungen und seiner überaus leichten Löslichkeit in Wasser tiefer in das Gewebe eindringen würde, als das eiweisshaltige Flüssigkeiten coagulierende Sublimat, war wohl theoretisch ohne weiteres vorauszusehen, indessen war dies erst durch den praktischen Versuch zu bestätigen.

Zu diesem Zwecke haben Krönig und Blumberg vergleichende Untersuchungen mit äquimolecularen Mengen von Sublimat- und Quecksilberäthylendiaminlösungen angestellt, indem sie deren Einwirkung auf die Milz von mit Tetragenus inficierten Mäusen studierten.

Das von den genannten Forschern hierbei eingeschlagene Verfahren geben dieselben in folgender Weise an:

Weise Mäuse von möglichst gleicher Grösse werden mit Tetragenusreincultur in eine Hauttasche oberhalb der Schwanzwurzel geimpft und möglichst bald nach dem Tode unter aseptischen Cautelen seciert; die Milz wird exstirpiert. Aus der mikroskopischen Untersuchung der letzteren ist deutlich sichtbar, dass sie in reichlicher und gleichmässiger Weise von Bacterien durchsetzt ist. Nun werden die Milzen in sterilisierten Petrischen Schalen mit sterilisierter Schere durch einen quer verlaufenden Schnitt in 2 gleiche Teile zerlegt. — Von der

Mitte der Schnittfläche wird mit der Platinöse ein kleines Gewebsstückchen entnommen und zur Controle, dass wirklich die Milz mit Tetragenus durchsetzt ist, auf Agar übertragen. — Die Milzhälften werden dann den zu prüfenden Flüssigkeiten eine bestimmte Zeit lang exponiert, in Wasser reichlich ausgespült und nach Behandlung mit Schwefelammon nochmals in Wasser ausgewaschen, wodurch die etwa noch anhaftenden Reste von Quecksilberverbindungen unwirksam gemacht werden. Nun werden die Organstückchen in sterilisierten Petrischalen mit ausgeglühtem Messer und Nadel völlig zerkleinert und wieder mit Schwefelammon und Wasser behandelt, um die Übertragung von noch weiter wirkenden Desinficientien möglichst zu verhindern. Jede zerkleinerte Milzhälfte wird auf verflüssigtes Agar verimpft, in Petrischalen ausgegossen und in den Brutofen bei 37,8° C. gestellt, wo es 5 Tage lang beobachtet wird. Das Eintreten oder Ausbleiben von Colonien kann dann als Massstab für die Wirksamkeit der untersuchten Lösungen hinsichtlich ihrer Fähigkeit des Eindringens in das Gewebe und für ihre bactericide Wirkung daselbst angesehen werden.

Als Vergleichsobjecte dienten den Autoren eine Sublimatlösung in der Concentration von 3 : 1000 und eine Lösung von Quecksilberäthylendiamin in der Concentration von 3,5 : 1000. Die Dauer der Einwirkung auf je eine Milzhälfte einer an Infection zu Grunde gegangenen Maus betrug $7^1/_2$ Stunden.

Das Resultat zweier Parallelversuche stellt sich folgendermassen dar:

In einem Falle waren nach der Sublimateinwirkung auf der Agargussplatte unzählige Colonien gewachsen, während Quecksilberäthylendiaminlösung keine einzige Colonie aufkommen liess.

Ähnlich war das Resultat bei einem zweiten Parallelversuch, bei dem nach der Sublimatlösung ca. 300 Colonien auf der Agargussplatte zu constatieren waren, wogegen auch hier die Quecksilberäthylendiaminlösung keinen Tetragenus zur Colonie auskeimen liess. Bei der Hälfte einer 3. Milz genügte sogar eine 2 stündige Einwirkung der Quecksilberäthylendiaminlösung, um keine Colonien auf den Platten mehr erscheinen zu lassen,

während ebendaselbst nach Anwendung der Sublimatlösung noch zahlreiche Colonien zu verzeichnen waren.

Krönig und Blumberg schliessen mit Recht aus diesen Versuchen, dass wenigstens bei toten tierischen Organen die Quecksilberäthylendiaminlösung bei weitem schneller in die Tiefe des Gewebes eindringt als die Sublimatlösung. Ob indessen diese Verhältnisse bei lebendem Gewebe die gleichen sind, erscheint doch nach den praktischen Erfahrungen bei den entsprechenden Silbersalzen zum mindesten zweifelhaft.

Jedenfalls halten sich die genannten Forscher auf Grund dieser und einer ganzen Reihe anderer, hier nicht näher beschriebener Versuche zu folgenden Schlüssen berechtigt:

1. Den mechanischen Desinfectionsverfahren, sowie der Ahlfeldschen Heisswasser-Alkoholdesinfection gegenüber bedeutet die Combination der mechanischen Desinfection der Hände mit Wasser, Schmierseife und Bürste und der nachfolgenden Einwirkung von Quecksilbersalzlösungen einen wesentlichen Fortschritt.

2. An Stelle der zur Zeit am meisten verwendeten 1 promilligen Sublimatlösung wird besser eine wässerige 3 promillige Quecksilbercitratäthylendiaminlösung bei der Desinfection der Hände vor Operationen verwendet, weil diese sich vor der Sublimatlösung auszeichnet durch das Fehlen jeder Reizwirkung auf die Hautoberfläche, durch das Ausbleiben einer Eiweiss- und Blutfällung und schliesslich durch die, wenigstens bei totem tierischen Gewebe nachgewiesene, intensivere Tiefenwirkung.

Nach Angabe der genannten Autoren hat sich in der Frauenklinik zu Leipzig bezw. auf dem Kreisssaal folgende Desinfectionsvorschrift seit mehreren Monaten gut bewährt:

Die Hände werden 8—10 Minuten lang mit Wasser von 42° C., Schmierseife und Bürste mechanisch kräftig abgerieben, darauf gründlich mit Wasser abgespült und nun 5 Minuten lang mit 3 promilliger wässeriger Quecksilbercitratäthylendiaminlösung gebürstet. Hiernach soll ein Ekzem der Haut, welches früher oft, besonders bei häufiger Desinfection der Haut, eintrat, nicht mehr beobachtet worden sein. Der Bericht über die Erfolge bei Operationen steht der verhältnismässig kurzen Anwendungszeit des Präparates wegen noch aus.

Diesen experimentellen Untersuchungen reihten sich dann die Arbeiten von Ferdinand Schenk und Gustav Zaufal aus dem bacteriologischen Laboratorium der deutschen Universitäts-Frauenklinik zu Prag an, welche die Verfasser unter dem Titel: „Weitere Beiträge zur Bacteriologie der mechanisch-chemischen Desinfection der Hände“ in der „Münchener med. Wochenschrift“ 1900 No. 45 publiciert haben. Als zu prüfende Quecksilbersalze verwendeten die genannten Forscher Sublimat, Hydrargyrum oxycyanatum und Quecksilberäthylendiamin. Die Keime wurden durch gründliches Abschaben der Volar- und Dorsalflächen, sowie der Unternagelräume und Nagelfalze der Hände mittelst scharfen Messers entnommen. Als Nährboden diente Bouillon. Als am wenigsten wirksam erwies sich das Quecksilberoxycyanid. Bei der Verwendung von Quecksilberäthylendiamin blieben in sämtlichen 15 Versuchen mit Lösungen von 1:300 und in sämtlichen 7 Versuchen mit Lösungen von 1:1000 alle Platten steril. $^1/_2$ ‰ige Lösungen waren nicht ausreichend. Die Verfasser empfehlen daher die Combination von mechanischer Reinigung mit Sängerscher Sandseife und nachträgliches 3 Minuten langes Eintauchen in eine 1 ‰ige Quecksilbercitratäthylendiaminlösung.

Bei Anwendung des Sublimats unter gleicher Versuchsanordnung hatten die genannten Autoren unter 10 Versuchen 9 Mal Sterilität und 1 Mal Wachstum von Bacterien erzielt.

Soweit war in den angeführten Versuchen als Äthylendiaminverbindung des Quecksilbers stets das Citrat des Quecksilbers in Anwendung gekommen, während das im Handel befindliche Sublamin das Sulfat des Metalls repräsentiert. Nichtsdestoweniger habe ich meiner Arbeit, was die bacteriologische Seite des Präparates betrifft, gerade die ersten Untersuchungen des Citrats vorausgeschickt, weil einerseits durch eine spätere Untersuchung von Seiten Blumbergs die bactericide Wirkung dieser Verbindung als identisch mit der des Sulfats befunden wurde, andrerseits die Darstellung des letzteren nur dem Wunsche Rechnung tragen sollte, an Stelle des flüssigen Präparates der bequemeren Handhabung wegen ein festes zu erhalten.

Nachdem es nun, wie bemerkt, Blumberg gelungen war, den Nachweis zu führen, dass das Sulfat, welches ich von jetzt an mit dem gebräuchlichen Namen Sublamin weiter bezeichnen will, die gleiche Desinfectionskraft besitzt, wie das Citrat, war es ihm noch darum zu thun, auch dieses Präparat mit dem Sublimat in Vergleich zu bringen[1]). Zu diesem Zwecke wurde die Bouillonaufschwemmung von dem Rasen von 21 Agarröhrchen Tetragenus gewonnen und in 3 Teile geteilt. Das erste Drittel wurde auf den Händen einer Versuchsperson angetrocknet und die Desinfection folgendermassen gehandhabt: 5 Minuten lang 43° warmes Leitungswasser, Schmierseife, Bürste, 3 Minuten lang 43° warme Sublaminlösung 3 : 1000. Abspülung mit sterilem destilliertem Wasser, Bouillon und Rinderblutserum.

Von der Marmorstaub-Bouillonaufschwemmung wurden 9 Mäuse geimpft.

Das zweite Drittel der Aufschwemmung wurde in gleicher Weise auf die Hände einer 2. Person gebracht und die Desinfection ebenso wie vorher vorgenommen, nur diente als Desinficiens 1 promilliges Sublimat, dessen Einwirkung sogar auf 5 Minuten ausgedehnt wurde.

Mit dem letzten Drittel der Aufschwemmung wurde ebenso verfahren, nur dass hier Sublaminlösung 1 : 1000 5 Minuten lang in Anwendung kam.

Bei allen 3 Versuchen wurden je 9 Mäuse geimpft.

Von den 27 geimpften Mäusen blieben 24 am Leben und zwar innerhalb einer Beobachtungszeit von 4 Wochen. Die gestorbenen 3 Mäuse waren an Quecksilberintoxication zu Grunde gegangen, eine vom Sublamin und zwei vom Sublimat. Die Controlmäuse starben schon nach 1—1½ Tagen an Tetragenus.

Trotz dieser überaus günstigen Resultate giebt Verf. selbst zu, dass durch diese Desinfection nicht eine vollständige Keimfreiheit der Hände erzielt worden sei, glaubt aber zu der Behauptung berechtigt zu sein, dass etwa noch vorhandene Hautbacterien nach diesen Er-

---

[1]) Archiv für klinische Chirurgie, Bd. 64, Heft 3. Nach einem Vortrage, gehalten auf dem XXX. Congress der Deutschen Gesellschaft für Chirurgie zu Berlin 11. April 1901.

fahrungen der Operationswunde nicht mehr schaden können.

Schliesslich prüfte Blumberg auch noch den Resistenzgrad des Tetragenus mit 1‰iger Sublimatlösung, indem er die Dauer des Desinfectionsverfahrens auf je 3 Minuten verkürzte. Hierbei ergab sich, dass innerhalb der ersten 3 Tage p. infect. von 7 Mäusen 5 starben und zwar 4 an Sublimatintoxication; die 5. wies jedoch eine vergrösserte Milz mit überaus reichlichen Tetragenuscoccen auf.

Bei herabgesetzter Desinfectionsdauer versiegte also auch die Wirkung des Sublimats.

Nachdem Verfasser ferner in allen Fällen der Anwendung des Sublamins beobachten konnte, dass das Präparat selbst in den höchsten Concentrationen (2%) keine Spur von Reizerscheinungen auf der Haut der Hände hinterliess und zudem — wenigstens bei mit Bacterien gleichmässig durchsetzten ausgeschnittenen Milzen von Mäusen — eine grössere Tiefenwirkung des Sublamins gegenüber dem Sublimat zu constatieren in der Lage war, fasst er das Résumé seiner Untersuchungen in folgende Sätze zusammen:

Das Sublamin ist ein Desinfectionsmittel, welches folgende Eigenschaften hat:

1. Es steht dem besten der bekannten Desinfectionsmittel, dem Sublimat, an Desinfectionskraft nicht nach;

2. es hat vor dem Sublimat den Vorzug, dass es selbst in höchsten Concentrationen die Haut nicht reizt;

3. es gewährt infolge seiner Reizlosigkeit die Möglichkeit, in Fällen, wo unsere Hände mit einem hochvirulenten Infectionsstoff in Berührung gekommen sind, durch beliebig hohe Steigerung der Concentration der Lösung eine noch grössere Desinfectionswirkung zu erzielen als mit Sublimat;

4. es übt voraussichtlich eine viel grössere Tiefenwirkung aus als Sublimat;

5. das Präparat ist ein Salz, das sich momentan selbst in hohen Concentrationen im Wasser löst, während Sublimat bezw. Sublimatpastillen einer bedeutend längeren Zeit zu ihrer Lösung bedürfen, ein Moment, welches bei

der Anwendung des Desinfectionsmittels in der Privatpraxis von grosser Annehmlichkeit ist.

6. das Sublamin wird sich nach den bisherigen Erfahrungen wahrscheinlich auch in Pastillenform herstellen lassen[1]).

Schiesslich sei noch eine Arbeit über Sublamin erwähnt, welche Paul und Sarwey in dem bacteriologischen Laboratorium der Universitäts-Frauenklinik in Tübingen ausgeführt und in der „Münchener med. Wochenschrift" 1901 No. 37 und 38 veröffentlicht haben. In ihren „Experimentaluntersuchungen über Händedesinfection" gelangen diese Forscher ungefähr zu demselben Resultate wie Krönig und Blumberg. Ihren Erfahrungen nach leistet die Sublaminmethode ungefähr dasselbe, wie die sich bisher der meisten Anwendung erfreuende Fürbringersche Methode. Da indessen bei der Sublaminmethode im Gegensatz zu letzterer nur zwei Operationen nötig sind und obendrein der teuere Alkohol in Wegfall kommt, so ist bei dem gleichen Desinfectionswerte der Sublaminmethode zweifellos der Vorzug zu geben, ganz abgesehen von der nicht zu unterschätzenden Eigenschaft des neuen Antisepticums, die Hände der Operateure ausserordentlich zu schonen und keinerlei Reizerscheinungen, Rauhigkeit der Haut, Ekzeme etc. hervorzurufen. Auch diese Autoren erkennen, wie Krönig und Blumberg, besonders den Vorzug des Sublamins an, dass dasselbe infolge der fehlenden Ätzwirkung in sehr concentrierten Lösungen angewendet werden kann und dadurch den Operateur im gegebenen Falle, z. B. wenn die Haut mit hochvirulentem Eiter in Berührung gekommen ist, in die angenehme Lage versetzt, sich sicherer desinficieren zu können.

Alle diese Arbeiten schreiben demnach dem neuen Antisepticum Sublamin so wesentliche Vorzüge gegenüber dem bisher am meisten verwendeten Sublimat zu, dass es wohl kaum noch einem Zweifel unterliegen kann, dass dieses Präparat dazu bestimmt ist, einen dauernden Platz in dem Arzneischatze einzunehmen. Es dürfte sich deshalb wohl auch in absehbarster Zeit sein heute

[1]) Die Chem. Fabrik auf Actien (vormals E. Schering), welche das Sublamin darstellt, liefert jetzt auch Sublamin in rotgefärbten Pastillen à 1 Gramm, zu 20 Stück in einem Glasröhrchen vereinigt.

noch auf die Händedesinfection beschränkter Anwendungskreis erheblich erweitern.

Vor allem ist für die Zukunft die Verwendung des Präparates bei der vorzüglich der Quecksilbertherapie unterworfenen Lues in Betracht zu ziehen. Hier wird es sich natürlicher Weise nicht nur um die äusserliche Application des Präparates handeln, sondern es dürfte vielmehr dessen innerer Gebrauch, seine subcutane, intramusculäre event. auch endovenöse Anwendung in Frage kommen. Aus diesem Grunde erscheint es vor allem notwendig, auch die toxische Wirkung des Sublamins zu kennen. Ich habe mich nun auf Veranlassung des Herrn Geheimrat Liebreich und mit gütiger Unterstützung von Seiten des Herrn Prof. Langgaard an die Lösung dieser Frage herangemacht und diesbezügliche experimentelle Untersuchungen an Kaninchen im pharmakologischen Institut der hiesigen Universität ausgeführt.

Es kam mir hierbei vor allem darauf an, die toxische Wirkung des Sublamins mit der bereits durch zahlreiche Arbeiten bekannten Wirkung des Sublimats in Vergleich zu bringen.

Bevor ich indessen auf die einzelnen Experimente näher eingehe und aus diesen meine Schlüsse ziehe, möchte ich aus der ausserordentlich umfangreichen Litteratur über das Wesen der Quecksilberintoxicationen noch einige Arbeiten kurz referieren, welche besonders geeignet sind, zur Erklärung des bei meinen experimentellen Untersuchungen erhaltenen Befundes beizutragen. Im übrigen verweise ich, was das Studium der Allgemeinsymptome bei acuter und chronischer Quecksilbervergiftung betrifft, auf die Lehrbücher der Toxicologie.

Der schädigende Einfluss des Quecksilbers auf den Organismus erstreckt sich bekanntlich auf fast alle Organe des Körpers, besonders werden aber der Verdauungstractus, die Nieren und nach neueren Untersuchungen das Nervensystem in Mitleidenschaft gezogen.

Was nun die ersteren Läsionen betrifft, welche bei meinen Versuchen in sehr characteristischer Weise beobachtet werden konnten, so sind darüber eine ganze Reihe von Arbeiten erschienen, unter denen ich besonders den Inhalt eines Vortrages berücksichtige, den Virchow in

der Berliner medicinischen Gesellschaft in der Sitzung vom 23. November 1887 gehalten, wobei ich nicht unerwähnt lassen will, dass der von dem genannten Forscher damals mitgeteilte Befund bereits einige Jahre vorher auch schon von Liebreich bei seinen experimentellen Untersuchungen an Kaninchen beobachtet worden war.

Es handelte sich in jenem Vortrage um 3 Fälle, wo bei äusserlicher Anwendung von Sublimat und grauer Salbe sehr schwere Darmaffectionen aufgetreten sind, die eine derartige Ähnlichkeit mit den Läsionen bei Dysenterie zeigten, dass sie von diesen nicht zu unterscheiden waren.

Der eine Fall betraf eine 25jährige Puerpera, welche neben anderweitiger Behandlung an 3 aufeinander folgenden Tagen jedesmal mit 1,0 Sublimat auf 1 Liter Wasser Uterusausspülungen bekommen hatte. Die Frau starb 2 Tage nach der letzten Spülung. Die Section ergab neben scheinbar diphtherischen Zuständen in der Scheide und im Uterus, Parametritis, Peritonitis purulenta, Pericarditis purulenta, Empyem, Arthritis multiplex purulenta und schliesslich eine sehr schwere Diphtherie des Colon und zwar konnte in den erkrankten Partien des letzteren von Salkowski Quecksilber nachgewiesen werden.

Ein zweiter ähnlicher Fall zeigte gleichfalls eine schwere Schädigung des Colon. Das Rectum und der untere Teil der Flexura iliaca waren fast in der ganzen Ausdehnung von einer schweren, fast gangränescierenden Entzündung der Schleimhaut eingenommen. Nach dem Coecum zu nahmen dann die Läsionen allmählich ab.

Der 3. Fall betraf einen an constitutioneller Syphilis leidenden 31jährigen Arbeiter, der nach einer 14tägigen Inunctionscur mit im Ganzen 50,0 grauer Salbe eben die ersten Anfänge, breite hyperämische Anschwellungen mit beginnender diphtherischer Infiltration zeigte.

Nach den Anschauungen Virchows deckt sich die Localisation des Processes vollkommen mit derjenigen bei den diphtherischen Formen der Dysenterie. — Eigentümliche, gleichsam geographische Verteilung der Hautveränderungen längs der Taeniae coli und der Scheidewände der Haustra, wodurch landkartenähnliche Figuren entstehen. — Auf den Falten und Vorsprüngen tritt zu-

nächst eine einfache Rötung auf, die bei gleichzeitig rasch sich steigernder Schwellung zunimmt. Hieran schliesst sich bald ein Ödem der Submucosa; es traten oft überraschend schnell hämorrhagische Infiltrationen auf, und gerade in diesen Partien kommt es schliesslich zu diphtherischen Infiltrationen, die derartig um sich greifen können, dass sie förmliche Hügel und Berge darstellen, ein Bild, das sich also vollkommen mit den Erscheinungen deckt, wie sie bei schweren Fällen von Dysenterie beobachtet werden.

Virchow ist, ebenso wie Liebreich, der Ansicht, dass es sich in allen Fällen nicht um eine directe Einwirkung des Sublimats handelt, sondern dass letzteres nur auf dem Wege der Circulation in den Darm gelangt. Dafür spricht auch die Beobachtung Liebreichs, der bei subcutanen Injectionen von Quecksilberformamid, — Acetamid, — Propionamid und anderen organischen Quecksilberpräparaten, die sich ebenso verhalten, wie das Sublimat, an einem Kaninchen, constatieren konnte, dass weder der Magen, noch die darauf folgenden Darmpartien verändert waren, sondern die Läsionen nur das Colon bis herauf zum Coecum betrafen.

Die Ausscheidung des Quecksilbers im Darm geschieht nach Liebreich in der Form des Quecksilberalbuminats, das, an sich unlöslich, durch die Gegenwart von kleinen Mengen Kochsalzlösung bei alkalischer Reaction in Lösung gebracht wird.

Virchow stellt sich, nachdem er an den hyperämischen und hämorrhagischen Stellen eine starke Ansammlung bereits im Darm vorhandener Bacterien hat constatieren können, die Erkrankung des Darms folgendermassen vor:

Das Sublimat ruft zunächst eine heftige Reizung der Schleimhaut des Colons hervor, wodurch eine Veränderung in den Gewebssubstanzen entsteht, die besonders günstige Verhältnisse für die Ansiedelung von Bacterien schafft. Letztere siedeln sich deshalb dort reichlich an, vermehren sich und geben auf diese Weise die Möglichkeit für das spätere Entstehen einer Ulceration.

Senator ist der Ansicht, dass das Sublimat von den Darmdrüsen ausgeschieden wird und dann erst seine Wirkung beginnt.

Was die Läsionen der Niere bei acuten oder subchronischen Quecksilbervergiftungen betrifft, so ist es ja bekannt, dass man in diesem Organe meist eine acute parenchymatöse Entzündung, zuweilen mit Verfettung des Organs neben sehr beträchtlichen Mengen kohlensauren Kalks vorfindet. Letztgenannte Erscheinung wurde zuerst von Salkowski[1]) beobachtet und später von einer ganzen Reihe von Autoren, wie Jablonowski, Prévost, Fränkel bezw. Dahl, Liebreich u. a. bestätigt. Salkowski fand bei Kaninchen, welche experimentell der Sublimatintoxication erlegen waren, in einer grösseren Versuchsreihe eine aussergewöhnlich starke Anfüllung der Harnkanälchen mit Kalk in jenen Abschnitten der Rindensubstanz, welche als Fortsetzung der geraden Kanäle der Markkegel in Bündeln (Markstrahlen) in die Rinde hineinreichen, also weder in den gewundenen Abschnitten der Rinde, noch in den papillären Teilen der Marksubstanz. Bei Hunden konnte er diese Erscheinung nicht beobachten.

Sänger[1]) hat ähnliche Verhältnisse auch bei einem an Quecksilberintoxication verstorbenen Manne constatieren können. Hier waren die geraden und gewundenen Kanälchen in aussergewöhnlich starker Weise mit Kalkschollen ausgefüllt, so dass genannter Autor dies als ein Moment ansehen möchte, aus dem differentialdiagnostisch geschlossen werden könne, ob es sich im gegebenen Falle um eine durch Dysenterie hervorgerufene Diphtherie des Colons handele oder ob letztere durch eine Sublimatvergiftung bedingt sei. Zwar kämen auch bei anderen Processen Kalkablagerungen vor, indessen handele es sich da stets um chronische Processe, während hier eine ganz acute Kalkablagerung vorliege, die sowohl quantitativ wie qualitativ von dem gewöhnlichen Kalkinfarkt abweicht. Quantitativ deshalb, weil bei anderen Processen derartige Massen von Kalk, welche das Lumen der Kanälchen soweit verstopfen, dass selbst die Epithelien zerdrückt erscheinen, gar nicht vorkommen; qualitativ aus dem Grunde, weil der im ersten Moment fast wie Fett aussehende Kalk nur bei ganz energischer Behandlung mit ziemlich concentrierter Salzsäure oder Salpetersäure in Lösung zu bringen ist.

---

[1]) Berliner klinische Wochenschrift 1887, No. 50.

Virchow vermag indessen diese Sängersche Anschauung nur in folgender Form anzuerkennen: „Wenn eine starke Absetzung von Kalk in der Nierenrinde vorhanden ist, so wird man vielleicht bei gleichzeitiger Diphtheria hämorrhagica coli berechtigt sein, auf Sublimatvergiftung zu schliessen. Wenn man aber keinen Kalk findet, so folgt daraus nicht, dass Sublimat nicht eingewirkt hat.“ Nebenbei sei übrigens bemerkt, dass Sänger in den Nieren der mit Sublimat vergifteten Kaninchen keine Kalkinfarkte beobachtet hat. Genannter Forscher giebt freilich dabei gleichzeitig an, dass seine Versuche nicht zahlreich waren. Was schliesslich die Einwirkung des Quecksilbers auf das Nervensystem betrifft, so liegen zwar ebenfalls eine ganze Reihe von Untersuchungen vor, jedoch sind alle diese Arbeiten zumal betreffs der mikroskopischen Studien noch ziemlich unvollständig.

Von den makroskopischen Läsionen des Centralnervensystems erwähnt Martinotti[1]), er habe bei einer acuten Vergiftung in dem Subarachnoidealraume eine minimale Menge sero-sanguinolenter Flüssigkeit gefunden, ferner hätte das Präparat eine Hyperämie der Pia mater, eine Anämie der Hirnrinde, Vermehrung der Ventrikelflüssigkeit und schliesslich eine bemerkenswerte Pigmentierung der Pia mater um die Medulla oblongata herum erkennen lassen.

Maschka[2]) hat in einem ebenfalls acuten Fall von Quecksilbervergiftung folgende Beobachtung gemacht: Dura mater gespannt und von tiefblauer Farbe. In dem Sinus longitudinalis major dickes Blut von kirschroter Farbe; Pia mater injiciert; auf der unteren Fläche der Rindensubstanz der vorderen Lobi sind einige rote, etwa linsengrosse Punkte zerstreut. Die Substanz des Kleinhirns ist hyperämisch; die Seitenventrikel sind mässig dilatiert; in den Sinus der Basis cranii findet sich festes dunkelrotes Blut.

Von den übrigen zahlreichen Arbeiten auf diesem

---

[1]) Martinotti, Annali di Freniatria, e Scienze Affini del Man. di Torino 1894.

[2]) G. Maschka, Tratt. di Medicina legale, Vol. II. 1900, pag. 336.

Gebiete, wie solche von Popow[3]), Letulle[4]), Dotto[5]) und einer ganzen Reihe anderer Forscher erschienen sind und teils die acute, teils die chronische Form der Quecksilbervergiftung behandeln, sehe ich der Kürze wegen ab und möchte nur noch über die wichtigsten Angaben einer Arbeit referieren, die in neuester Zeit von U. Alessi und A. Pieri in dem Institut für Psychiatrie und gerichtliche Medicin zu Pisa ausgeführt und unter dem Titel „Alterazioni nervose nell' avvelenamento acuto e cronico per Sublimato corrosivo" publiciert worden ist.

Diese Arbeit behandelt sowohl die Läsionen acuter und chronischer Quecksilbervergiftung in klinischen Fällen, wie experimentellen Untersuchungen und zieht die Schädigungen aller Organe in Betracht. Ich will indessen an dieser Stelle im allgemeinen nur über diejenigen Daten referieren, welche speciell das Nervensystem betreffen.

Was zunächst die letale Dosis bei Kaninchen angeht, so haben die genannten Forscher ungefähr dieselben Zahlen gefunden, wie sie von Zeising angegeben worden sind, d. h. bei den Kaninchen 0,01—0,08 Sublimat in wässeriger Lösung. Die sowohl der acuten, wie chronischen Vergiftung unterworfenen Tiere zeigten stets eine starke Abmagerung. Die der chronischen Vergiftung unterworfenen Tiere waren nach einigen Tagen sehr deprimiert, ihre mechanische Reizbarkeit zeigte sich sehr herabgesetzt und gewöhnlich trat der Tod unter den Erscheinungen der tonischen und klonischen Krämpfe des ganzen Körpers ein.

Die Section ergab in den acuten Fällen, makroskopisch betrachtet, Hyperämie der grauen Substanz und Vermehrung der Flüssigkeit in den Ventrikeln, in den chronischen Fällen leichte Adhärenzen der Dura mater mit dem Schädel und Rindenhyperämie.

---

[3]) N. Popow, Archiv f. path. Anat. u. Physiologie 1883, Bd. XCIII, Heft 1.

[4]) Letulle, Archives de Physiologie normale et pathologique 1887, Bd. IX, pag. 306—338 und 436—468.

[5]) G. Dotto, Sulle alterazioni del sistema nervoso sull' avvel. cronico per bicloruro di mercurio. Il Pisani, 1896, fasc. I, pag. 4.

Die mikroskopischen Läsionen in der Hirnrinde und im Kleinhirn waren bei acuter Quecksilbervergiftung sowohl in einem klinischen Falle, wie bei den Kaninchen ausserordentlich schwere. Die genannten Autoren fanden nicht nur Erweiterungen, Brüche und Rosenkranzform der protoplasmatischen Fortsätze, chromatolytische centrale wie periphere Zonen, homogenen geschwollenen Kern, Dilatation der Gefässe und der pericellularen und lymphatischen perivasculären Räume, Varicositäten in den Fortsätzen der Neuroglia, sondern auch stets Nekrose infolge von Coagulation derselben Elemente der zweiten und dritten Schicht der Hirnrinde sowie einiger Purkinjescher Zellen im Kleinhirn. Bemerkenswert erscheint, dass in allen Fällen die Achsencylinder verschont blieben und dass die Läsionen des Kleinhirns an Intensität und Ausdehnung stets geringer waren, als die der Grosshirnrinde.

Was die Schädigungen der Medulla spinalis betrifft, so sind die Autoren nur in der Lage, über einen klinischen Fall zu berichten, da nur dort eine mikroskopische Untersuchung vorgenommen wurde. Die Läsionen erstrecken sich zunächst auf die Vorderhörner sowie einige Fasern der vorderen Wurzeln.

Die Nervenschädigungen sind bei chronischen Vergiftungen meist etwas leichter als bei acuten. Was das Protoplasma in diesen Fällen betrifft, so geht hier der Zustand niemals in eine partielle Chromatolyse und eine vacuoläre Degeneration über, während die Läsion der Fortsätze grösser ist und auch die Achsencylinder Varicosität und Brüchigkeit zeigen. Sonderbar erscheint es, dass der Dilatation der Gefässe und der Opacität und Schwellung ihrer Endothelien der Austritt einiger Leucocyten entspricht, die sich um die Gefässe herumlegen. Dasselbe gilt auch für das Kleinhirn.

Auf Grund dieser Untersuchungen kommen die genannten Forscher zu dem Schluss, dass zwar bei acuten wie chronischen Quecksilbervergiftungen Nervenläsionen eintreten, dass diese Schädigungen aber nicht für Quecksilber characteristisch sind, da sich das gleiche Bild auch nach Blei-, Phosphor-, Silber-, Coffeïn-, Strychnin-, Morphin- und anderen Vergiftungen vorfindet. Auch sei die Art der Schädigung so unbestimmt, dass man

sich damit begnügen müsse, den Grad der Läsion zu taxieren. Da ferner die Verfasser bei ihren Experimenten an Tieren Alterationen in allen Eingeweiden gefunden haben, so halten sie es für fraglich, ob der Tod der Tiere durch diese Schädigungen selbst bedingt sein muss, oder ob derselbe nicht vielmehr eine Folge der eingetretenen Nervenläsion ist. Auch Ziselli, Kussmaul, v. Mering und Vibert seien ja der Ansicht, dass die Nervenläsionen so grosse sind, dass der Tod der Tiere allein dem paralysierenden Einflusse des Quecksilbers auf das Nervensystem zugeschrieben werden müsse.

Um im übrigen ein positives Criterium darüber zu bekommen, haben Alessi und Pieri Cerebralcirculationsversuche mit Sublimat und Quecksilberalbuminat angestellt und hierbei derartige Läsionen constatieren können, dass dieselben vollkommen genügen, um den Tod der Tiere herbeizuführen. Die Läsionen breiteten sich nämlich auf alle Teile des Nervensystems aus, und das Protoplasma wie der Kern waren so alteriert, dass sie beinahe nekrotisch waren. Diese Schädigungen treten in derselben Weise auf, gleichgültig, ob Sublimat oder Quecksilberalbuminat verwendet worden ist. Die Läsion der Eingeweide wirkt demnach nach Ansicht der genannten Forscher nur erschwerend auf die Schädigungen des Nervensystems, bildet aber nicht die eigentliche Todesursache.

Das Résumé ihrer Arbeit fassen daher Alessi und Pieri folgendermassen zusammen:

1. Die Quecksilberpräparate (Albuminate) wirken direct stark schädigend auf die Nervenzellen, zumal auf die der Grosshirnrinde, weniger auf die der Kleinhirnrinde, und zwar in gleicher Weise bei der acuten wie chronischen Vergiftung.
2. Der Tod des acut oder chronisch vergifteten Tieres ist der Einwirkung des Quecksilbers auf die Nervenzellen zuzuschreiben; die Verletzung anderer Eingeweide erschwert nur die Nervenverletzung und beschleunigt den Tod in chronischen Fällen.
3. Die durch Quecksilberpräparate veranlassten Nervenläsionen haben keine characteristischen Merkmale, um daraus eine präcise Diagnostik abzuleiten.

4. Die Schädigung der nervösen Elemente durch Quecksilber erstreckt sich auf alle Teile des Nervensystems und schreitet vom einfachen Processe bis zur vollständigen Nekrose der Elemente fort.

Experimenteller Teil.

Nachdem ich im allgemeinen Teil, gestützt auf die vorhandene Litteratur, die verschiedenen Schädigungen angeführt habe, welche das Quecksilber bei der acuten wie chronischen Intoxication auf den Organismus auszuüben imstande ist, und aus der zuletzt erwähnten Arbeit ersichtlich gemacht habe, welche Bedeutung den einzelnen Läsionen für den Tod des Tieres zukommt, sollen nun nachstehend die verschiedenen experimentellen Versuche verzeichnet werden, welche ich behufs Feststellung der toxischen Wirkung des Sublamins ausgeführt habe.

Als Versuchstiere dienten Kaninchen mit einem Gewicht von 1—1½ Kilo. Die Einführung des neuen Quecksilberpräparates geschah auf den bei derartigen Versuchen üblichen Wegen: 1. per os, 2. subcutan und 3. endovenös. Die mittels der Schlundsonde in den Magen eingeführte Flüssigkeitsmenge war derartig gewählt, dass sie die einzuverleibende Dosis der Quecksilberverbindung in 5 ccm destillierten Wassers gelöst enthielt, damit das Tier beim Nachspülen der Schlundsonde mit destilliertem Wasser nicht eine unverhältnismässig grosse Menge von Flüssigkeit in den Magen bekäme. Bei der subcutanen und endovenösen Injection wurde stets eine wässerige Lösung des Präparates verwendet, welche die zu prüfende Menge in 1 ccm destillierten Wassers enthielt. Bei den endovenösen Injectionen, welche in die Ohrvene des Tieres gemacht wurden, wurde der sicheren Einführung wegen jederzeit die Vene frei präpariert.

Als Vergleichsobject diente bei allen Versuchen das Sublimat, da dieses einerseits in seiner Dosierung von allen Quecksilberpräparaten am besten studiert ist und andrerseits ja gerade die Versuche ergeben sollen, wie sich die toxische Wirkung des Sublamins gegenüber der

des Quecksilberchlorids verhält, an dessen Stelle es in die Therapie eingeführt zu werden bestimmt ist.

Nach der Einverleibung des Quecksilberpräparates liessen die Tiere oft tagelang keinerlei krankhafte Erscheinungen erkennen, bis sie dann plötzlich matt wurden, allmählich unter stark verminderter Fresslust abmagerten und schliesslich unter allgemeinen Convulsionen des Körpers zu Grunde gingen.

Der Tod der Tiere trat gewöhnlich in ganz characteristischer Weise ein:

Gewöhnlich läuft das Tier zunächst ängstlich hin und her und bohrt dann den Kopf zwischen die übrigen im Käfig befindlichen Kaninchen ein. Setzt man nun behufs genauerer Beobachtung das kranke Tier auf die Tischplatte, so sieht man, wie der Kopf ihm immer schwerer wird, auf die Unterlage sinkt und schliesslich trotz aller Anstrengung nicht mehr gehoben werden kann. Während er nun allmählich auf die Seite sinkt, behält das Tier seine hockende Stellung bei. Jetzt kann auch der hintere Teil nur noch mit grosser Mühe aufrecht erhalten werden. Die Extremitäten führen Bewegungen wie beim Laufen aus, natürlich aber ohne Erfolg. Nach kurzer Zeit sind die Vorderfüsse scheinbar gelähmt und liegen auseindergespreizt, während die Hinterfüsse wieder die hockende Stellung einnehmen. Die Atmung geschieht nur mühsam. Schliesslich fällt das Tier vollkommen auf die Seite und vermag sich nicht mehr aufzurichten. Es treten durch den ganzen Körper klonisch-tonische Krämpfe auf. Mehrfach konnte ich besonders starke Krämpfe in der Kaumusculatur, mit der übrigens diese Zustände meist ihren Anfang nehmen, beobachten und deutliches Zähneknirschen hören. Unter allgemeinen Convulsionen, während deren nicht selten blutig-diarrhoische Stuhlentleerung eintritt, geht dann schliesslich das Tier zu Grunde.

Behandelt wurden 41 Kaninchen. Die Dauer der Beobachtungszeit reichte vom 3. Juni bis 28. Juli und betrug demnach 56 Tage. Bei allen Versuchen gilt die eingeführte Dosis stets pro Kilo Tier.

Versuch I. Angewendet Sublimat 0,01. 3. 6. 1902.

a) Gewicht des Tieres 1115 g. Einführung der Lösung mittels der Schlundsonde vormittags 10 Uhr

29 Minuten. Das Tier ist zunächst etwas träg und zeigt nur geringe Fresslust, hat sich aber schon nach einer halben Stunde erholt und bleibt bis zum Schlusse der Beobachtungszeit am Leben.

b) Gewicht des Tieres 1150 g. Einführung der Lösung subcutan, 10 Uhr 37 Minuten. Tier sehr matt, frisst nicht und geht unter starker Abmagerung und starken blutig-diarrhoischen Stühlen am 5. 6., vormittags $^1/_2$12 Uhr, zu Grunde.

Section: Niere: Grösse ziemlich normal; Kapsel leicht abziehbar. Rinde stark hyperämisch. Mark an der Grenze der Rinde in einer Ausdehnung von mehreren Millimetern stark entzündlich gerötet und succulent. Unter dem Mikroskop starke Hyperämie der Glomeruli, trübe Schwellung in den Tubulis contortis und hyaline Cylinder in den geraden Harnkanälchen. Der Darm ist ausserordentlich stark afficiert. Durch das ganze Colon bis hinauf zum Coecum finden sich die verschiedenartigsten Stadien der Entzündung von der Hyperämie und Schwellung bis zu totaler Nekrose der Schleimhaut. Der ganze Process spielt sich vorwiegend auf den Querfalten ab; auch sind reichlich Ecchymosen bemerkbar. Magen intact. Der Harn enthält geringe Mengen von Eiweiss.

c) Gewicht des Kaninchens 1235 g. Lösung in die Ohrvene injiciert 11 Uhr 25 Minuten vormittags. Tier erst matt, erholt sich ziemlich rasch, frisst gut und macht mehrere Tage lang keinen kranken Eindruck. Etwa vom 10. 6. an beginnt es jedoch abzumagern, zeigt nur sehr geringe Fresslust und stirbt am 21. 6., vormittags 11$^1/_4$ Uhr. Totenstarre tritt auffallend rasch, schon nach 15 Minuten, ein.

Section: Magen und Darm, letzterer bis auf etwas stärkere Injection der Gefässe, intact. Tracheitis und Lungenödem. Gangrän am Ohr. Niere: Zeichen einer parenchymatösen Nephritis; starke trübe Schwellung der ganzen Rinde. Hyperämie der Glomeruli. Harn enthält ziemlich reichlich Eiweiss. Stuhl diarrhoisch, aber nicht blutig.

Versuch II. 4. 6. 02. Angewendet Sublamin 0,01.

a) Gewicht des Tieres 1500 g. Einführung mittels der Schlundsonde in den Magen; vormittags 10 Uhr

19 Minuten. Tier frisst gut, macht auch während der ganzen Beobachtungszeit keinen krankhaften Eindruck und ist auch am Ende derselben noch am Leben.

b) Gewicht des Tieres 1200 g. Einführung subcutan vormittags 10 Uhr 21 Minuten. Die anfangs gute Fresslust des Tieres lässt nach etwa 24 Stunden nach, und unter starker Abmagerung und blutig-diarrhoischen Stühlen geht das Tier am 9. 6., vormittags 11 Uhr, zu Grunde.

Section: Magen und Darm bis zum Coecum intact. Niere: nicht vergrössert, Kapsel leicht abziehbar. Rinde stark hyperämisch. Mark an der Grenze der Rinde einige Millimeter breit stark entzündlich gerötet und succulent. Glomeruli sehr blutreich. In den Tubulis contortis trübe Schwellung, hyaline Cylinder in den geraden Harnkanälchen. Der Darm zeigt im Colon bis hinauf zum Coecum, wo die Processe besonders stark auf den Querfalten ausgeprägt sind, alle Stadien der entzündlichen Reizung bis zur totalen Nekrose und Geschwürsbildung. Der Harn enthält geringe Mengen von Eiweiss.

c) Gewicht des Tieres 1000 g. Einführung endovenös.

Das Tier zeigt grosse Mattigkeit, frisst nicht und stirbt unter starker Abmagerung und blutig-diarrhoischen Stühlen am 6. 6., 11 Uhr vormittags.

Section wie bei b.

Versuch III. 6. 6. 02. Angewendet Sublamin 0,02.

a) Gewicht 1270 g. Einführung in den Magen vormittags 10 Uhr 50 Minuten. Tier anfangs etwas matt, erholt sich schon nach kurzer Zeit und ist bis zu Ende der Beobachtungszeit am Leben.

b) Gewicht 1340 g. Einführung subcutan vormittags 10 Uhr 55 Minuten. Tod unter starker Abmagerung (Gewichtsabnahme 480 g) und diarrhoischen, aber nicht blutigen Stühlen am 12. 6. abends 9 Uhr.

Section: Niere: sehr stark afficiert, etwas vergrössert. Starke Hyperämie der Glomeruli, Zeichen der parenchymatösen Nephritis deutlich ausgeprägt, ziemlich reichliche Kalkablagerung in den geraden Harnkanälchen. Darm: verhältnismässig wenig afficiert; nur eine stärkere Injection der Gefässe und geringe Schwellung der Follikel

sichtbar. Harn enthält geringe Mengen von Eiweiss.

Versuch IV. 6. 6. 02. Angewendet Sublimat 0,01. Einführung vormittags 10 Uhr 30 Minuten subcutan.

Gewicht: 1400 g. Tod unter starker Abmagerung und blutig-diarrhoischen Stühlen am 16. 6. nachts.

Section: Niere: zeigt starke parenchymatöse Nephritis bei starker Hyperämie der Glomeruli. Colon bis zum Coecum besonders auf den Querfalten bis zur teilweisen Nekrose afficiert. Harn enthält geringe Mengen von Eiweiss.

Versuch V. Controle zu Versuch IV. 9. 6. 02. Sublimat 0,01 subcutan.

Gewicht 1060. Injection vormittags 11 Uhr 36 Minuten. Tod am 13. 6. vormittags 10 Uhr 45 Min.

Section wie bei IV, aber Niere stark vergrössert, von gelblicher Farbe und zeigt mehrfach fettige Degeneration der Epithelien.

Versuch VI. 12. 6. 02. Angewendet Sublamin 0,01 subcutan.

a) Gewicht 1090 g. Injection 11 Uhr vormittags. Tod unter starker Abmagerung (Gewichtsverlust 190,0) und starker, aber nicht blutiger Diarrhoe in der Nacht vom 15. 6. zum 16. 6. Harn enthält kaum Spuren von Eiweiss.

Section: Niere zeigt wiederum parenchymatöse Degeneration. Darm lässt starke Injection der Gefässe und Schwellung der Follikel erkennen. Nekrose nicht vorhanden.

b) Gewicht 1500 g. Sublamin 0,01 in die Ohrvene vormittags 11 Uhr 50 Minuten. Tod am 15. 6. morgens 7 Uhr unter starker Abmagerung und blutigen Diarrhöen.

Section: Magenschleimhaut stärker injiciert, zeigt neben sehr zähem Schleim einige kleinere Substanzverluste. Niere auffallend vergrössert, von gelblicher Farbe; fettige Degeneration der Rindensubstanz. Marksubstanz besonders an der Grenze der Rinde stark entzündlich gerötet und succulent. Das ganze Organ fühlt sich schlaff und teigig an. Unter dem Mikroskop beobachtet man starke körnige und fettige Degeneration der Epithelien in den Sammelröhrchen. In der Baumannschen Kapsel reichliches Exsudat. Die Glomeruli sind

auffallend kernreich. Es besteht allgemeine Hyperämie der Rinde. Darm im Colon bis hinauf zum Coecum bis zur teilweisen Nekrose afficiert.

Versuch VII. 14. 6. 02. Angewendet Sublamin 0,0075.

a) Gewicht 1150 g. Einführung subcutan vormittags 10 Uhr. Tod erfolgt unter starker Abmagerung und weniger reichlichen, aber schwach blutigen Diarrhöen am 18. 6. vormittags $11^1/_2$ Uhr.

Section: Niere zeigt parenchymatöse Degeneration zumal in den Epithelien der Tubuli contorti; makroskopisch fällt nur die entzündliche Rötung und Schwellung des Marks an der Grenze der Rinde auf. Im Colon stärkere Injection der Gefässe sowie hämorrhagische Infiltration mit teilweise beginnender Nekrose.

b) Gewicht 1150. Einführung von Sublamin 0,0075 in die Ohrvene vormittags 10 Uhr 12 Minuten. Tod des Tieres am 18. 6. vormittags 11 Uhr.

Section wie bei a.

Versuch VIII. Angewendet Sublamin 0,02. 14. 6. 02. Einführung in den Magen vormittags 10 Uhr 15 Minuten. Tod am 30. 6. morgens 9 Uhr bei starker Abmagerung und reichlichen, aber nicht blutigen Diarrhöen.

Section: Niere zeigt makroskopisch nichts Auffallendes. Mikroskopisch beobachtet man stärkere Hyperämie der Glomeruli und trübe Schwellung der Rindenepithelien. Der Darm zeigt keinerlei Veränderungen.

Versuch IX. 16. 6. 02. Angewendet Sublimat 0,01.

a) Gewicht 1570 g. Einführung in den Magen vormittags 11 Uhr 30 Minuten. Tod am 29. 6. nachmittags 3 Uhr nach starken, aber nicht blutigen Diarrhöen.

Section: Niere zeigt nur geringe parenchymatöse Degeneration. Darm: Gefässe im Colon nur stärker injiciert, sonst nur Schwellung der Follikel.

b) Gewicht 1060. In die Ohrvene injiciert vormittags 11 Uhr 35 Minuten. Tod am 18. 6. nach reichlichen dünnen blutig gefärbten Stühlen. Gewichtsverlust 100 g.

Section: Niere etwas vergrössert, leicht gelb gefärbt, fühlt sich teigig an. Mark an der Grenze entzündlich gerötet und succulent. Parenchymatöse, aber

teilweise auch fettige Degeneration der Epithelien in den Tubulis contortis. Colon wieder bis zur Nekrose der Schleimhautquerfalten afficiert.

Versuch X. 16. 6. 02. Angewendet Sublimat subcutan 0,0075 vormittags 11 Uhr 40 Minuten. Tod am 18. 6. nachmittags 4½ Uhr nach reichlichen, aber nicht blutigen Diarrhöen.

Section: Niere, makroskopisch wenig verändert, zeigt allgemeine Hyperämie, Coagulationsnekrose der Epithelien der geraden Harnkanälchen sowie geringe Kalkablagerung in den letzteren. Darm bis auf etwas stärkere Gefässinjection im Colon unverändert. Harn enthält geringe Mengen von Eiweiss.

Versuch XI. 18. 6. 02. Angewendet Sublimat 0,005.

a) Gewicht 1040. Einführung in den Magen vormittags 11 Uhr 40 M. Tod unter Abmagerung bis zu 770 g in der Nacht vom 22. bis 23. 6. Keine bemerkenswerte Diarrhöen.

Section: Parenchymatöse Nephritis, Magen und Darm intact. Harn frei von Eiweiss.

b) Gewicht 1050 g. Subcutan injiciert vormittags 11 Uhr 52 Minuten. Tod in der Nacht vom 19. 6. zum 20. 6. nach mässigen Diarrhöen, aber Abmagerung bis zum Gewicht von 930 g.

Section: Nieren zeigen mehrfach kleine Blutungen in der Rinde. Mark durch eine gequollene und gerötete Zone von der Rinde scharf abgesetzt. Parenchymatöse Nephritis mit Kalkablagerung in den geraden Harnkanälchen. Colon lässt in den Schleimhautquerfalten wohl Schwellung und hämorrhagische Infiltration, aber keine Nekrose erkennen.

c) Gewicht 1110. Endovenös am Ohre injiciert vormittags 11 Uhr 50 Minuten. Tod am 23. 7. abends 9 Uhr.

Section wie bei b, aber keine Kalkablagerung in den Harnkanälchen.

Versuch XII. 21. 6. Gewicht 1070. Angewendet Sublamin 0,005.

a) Subcutan injiciert vormittags 11 Uhr 6 Minuten. Das Tier ist noch am Ende der Beobachtungszeit am Leben.

b) Gewicht 1680,0. Endovenös injiciert vormittags 11 Uhr 8 Minuten. Tier ist noch am Ende der Beobachtungszeit am Leben.

Versuch XIII. 21. 6. Gewicht 1000,0. Angewendet Sublamin 0,03. Einführung in den Magen vormittags 11 Uhr 15 Minuten. Tier lebt noch am Ende der Beobachtungszeit.

Versuch XIV. 24. 6. Angewendet Sublimat 0,005.

a) Gewicht 1540,0. Einführung in den Magen vormittags 11 Uhr 20 Minuten. Tier lebt noch am Schlusse der Beobachtungsdauer.

b) Gewicht 1100,0. Subcutan injiciert vormittags 10 Uhr 45 Minuten. Tier bleibt am Leben.

c) Gewicht 1150,0. In die Ohrvene injiciert vormittags 11 Uhr 25 Minuten. Tod am 26. 6. morgens 8 Uhr.

Section: Parenchymatöse Nephritis. Colon stark afficiert, Entzündung der Schleimhautquerfalten bis zur Nekrose.

Versuch XV. 25. 6. Angewendet Sublamin 0,005.

a) Gewicht 1040,0. Eingeführt in den Magen vormittags 10 Uhr 40 Minuten. Tod nachts vom 22. zum 23. Juli.

Section ergiebt in den Eingeweiden keine Anhaltspunkte für eine Quecksilbervergiftung.

b) Gewicht 1000,0. Subcutan injiciert vormittags 10 Uhr 45 Minuten. Tier bleibt am Leben.

c) Gewicht 1080,0. Endovenös injiciert vormittags 10 Uhr 42 Minuten. Tod am 2. 7. nachmittags 3 Uhr. Diarrhöen waren nicht vorhanden. Harn enthielt Spuren von Eiweiss.

Section: Nur schwache parenchymatöse Nephritis. Colon nicht bemerkenswert afficiert.

Versuch XVI. 3. 7. Angewendet Sublamin 0,03. In den Magen eingeführt morgens 11 Uhr 10 Minuten. Tod am 6. 7. abends 7 Uhr nach profusen, aber nicht blutigen Diarrhöen und starker Abmagerung.

Section: Niere stark afficiert. In der Rindensubstanz partielle Kernnekrose; Epithelien der Harnkanälchen, zumal in den Tubulis contortis, vielfach so stark gequollen, dass das ganze Lumen verlegt wird. Hyperämie der ganzen Niere. Colon wenig afficiert, keine nekrotischen Partien sichtbar.

Versuch XVII. 3. 7. Angewendet Sublamin 0,04.

a) Gewicht 1000,0. Einführung in den Magen morgens 11 Uhr 20 Minuten. Tod unter Abmagerung auf 900,0 und profusen, blutigen Diarrhoen am 5. 7. nachmittags 4 Uhr.

Section. Kapsel der Niere leicht abziehbar. Die Niere fühlt sich im ganzen körnig an. Trübe Schwellung und Nekrose des ganzen Rindenepithels. Hyperämie der Glomeruli; Kalkablagerung in den geraden Harnkanälchen. Colon, besonders auf den Querfalten der Schleimhaut, zeigt alle Stadien der Entzündung bis zur Nekrose. Harn enthält reichlich Eiweiss.

b) Gewicht 1000,0. Einführung in den Magen morgens 11 Uhr 25 Minuten. Tod unter starker Abmagerung und profusen, aber nicht blutigen Diarrhoen erst am 26. 7. vormittags 10 Uhr.

Section. Befund der Nieren wie bei a, doch schwächer ausgesprochen und ohne Kalkablagerung. Colon weniger afficiert als bei a, Nekrose fehlt. Harn enthält nur Spuren von Eiweiss.

Versuch XVIII. 7. 7. Angewendet Sublamin 0,0075.

a) Gewicht 1200. Subcutan injiciert morgens 11 Uhr 35 Minuten. Tier lebt noch am Ende der Beobachtungsdauer.

b) Gewicht 1370. Endovenös injiciert vormittags 11 Uhr 40 Minuten. Tod unter starker Abmagerung und profusen, blutigen Stühlen am 10. 7. vormittags 9 Uhr.

Section. Befund wie bei Versuch XVII a, doch ohne Kalkablagerung.

Versuch XIX. 10. 7. Angewendet Sublimat 0,0075.

a) Gewicht 1050,0. Einführung in den Magen morgens 11 Uhr 40 Minuten. Tier lebt noch am Ende der Beobachtungszeit.

b) Gewicht 960,0. Einführung in den Magen vormittags 11 Uhr 45 Minuten. Tier bleibt am Leben.

c) Gewicht 950,0. Subcutan injiciert 11 Uhr 25 Minuten vormittags. Tier bleibt am Leben.

Versuch XX. 12. 7. Angewendet Sublimat 0,0075.

a) Gewicht 1150,0. Endovenös injiciert 11 Uhr 30 Minuten vormittags. Tod unter starker Abmagerung und blutigen, profusen Diarrhoen am 14. 7. nachts 12 Uhr. Gewichtsverlust 170,0.

Section: Niere vergrössert. Trübe Schwellung, besonders in den gewundenen Harnkanälchen; in den Tubulis contortis wie in den geraden Harnkanälchen Kalkablagerung. Colon bis zur teilweisen Schleimhautnekrose afficiert.

b) Gewicht 1000,0. Endovenös injiciert morgens 11 Uhr 35 Minuten. Tod unter ausserordentlich starker Abmagerung (660,0) und profusen, blutigen Stühlen am 17. 7. abends 9 Uhr.

Section wie bei a, doch ohne Kalkablagerung in den Nieren.

Versuch XXI. 12. 7. Gewicht 1050,0. Angewendet Sublamin 0,01. Einführung in den Magen 10 Uhr 20 Minuten vormittags. Tier bleibt am Leben.

Aus vorstehenden Versuchen ist zunächst ersichtlich, dass fast sämtliche Tiere, welche der Quecksilberintoxication erlagen, vorher eine starke Abmagerung zeigten, die wohl teils der geringen Fresslust, teils den profusen Diarrhoen zuzuschreiben ist. Bei sämtlichen Tieren fand sich ferner eine mehr oder weniger ausgesprochene parenchymatöse Nephritis vor; nur in 5 Fällen konnte Kalkablagerung in den gewundenen oder geraden Harnkanälchen constatiert werden. Dieselbe fand sich, wie aus den Versuchen ersichtlich, gerade dort, wo die Vergiftung verhältnismässig rasch zum Tode führte; andrerseits geht aber aus den Versuchen hervor, dass selbst in diesen Fällen nicht immer Kalkablagerung beobachtet wird.

Die Veränderungen der Niere correspondieren nicht immer mit denen des Darmes; wahrscheinlich wird in dem einen Falle mehr die Niere, in dem andern der Darm als ausscheidendes Organ für das Quecksilber benutzt. Nach Giuseppe Gola-Turin*) werden toxische Gaben von Quecksilber viel mehr durch die Nieren entfernt und verursachen daher eine parenchymatöse Nephritis, während nach stärkeren Vergiftungen eine Darmentzündung entsteht.

Um nun auf Grund der vorstehenden Versuche die

*) Archives internationales de pharmacodynamie VII, 3—4, Gent 1900, d. Virchow-Hirsch.

letale Dosis für die beiden in ihrer toxischen Wirkung geprüften Quecksilberverbindungen leichter feststellen zu können, gebe ich der besseren Übersicht wegen nachstehende Tabelle:

Sublimat			Sublamin		
per os	subcutan	endovenös	per os	subcutan	endovenös
0,01 +					
0,01	0,01 +	0,01 +	0,04 +	0,02 +	0,01 +
0,0075	0,01 +	0,0075 +	0,04 +	0,01 +	0,01 +
0,0075	0,01 +	0,0075 +	0,03 +	0,01 +	0,01 +
0,005	0,0075 +	0,005 +	0,03	0,0075 +	0,0075 +
0,005 +	0,0075	0,005 +	0,02 +	0,0075	0,0075 +
	0,005 +		0,02	0,005	0,005 +
	0,005		0,01	0,005	0,005
			0,01		
			0,005 +		
			0,005		

Was zunächst das Sublimat betrifft, so geht aus obiger Tabelle hervor, dass 0,01 bei der Darreichung per os an der Grenze der letalen Dosis steht. Dass in dem einen Falle der Tod schon bei Darreichung von 0,005 eingetreten ist, dürfte wohl besonderen Zufälligkeiten zuzuschreiben sein, da bei 0,0075 keines der Tiere zu Grunde gegangen ist. Subcutan darf 0,01 als letale Dosis gelten, doch ist zu berücksichtigen, dass auch bereits 0,005 tödtlich wirken können. Endovenös sind schon 0,005 unbedingt tödtlich.

Die von mir für den subcutanen Weg gefundene letale Dosis, welche sich entsprechend der Anordnung meiner Versuche pro Kilo Körpergewicht bezieht, deckt sich nicht vollkommen mit den von Behring und Riedel angegebenen Zahlen d. h. 0,01—0,015. Es erklärt sich diese Differenz wohl aber ohne weiteres daraus, dass bei meinen Untersuchungen nur Tiere von $1-1^1/_2$ Kilo verwendet wurden, also junge Tiere, bei denen, wie Joh. Küstermann*) constatieren konnte, die Resorption rascher als bei älteren stattfindet.

Auf die gleiche Weise erklärt es sich auch, dass

*) Münchener med. Wochenschrift 1902, No. 16.

Serafini*), der seine Untersuchungen an Kaninchen von circa 2 Kilo Gewicht ausgeführt hat, bei endovenöser Injection 0,005 als nicht letale Maximaldose bezeichnet.

Was nun das Sublamin betrifft, so darf als sichere letale Dosis per os 0,04 angesehen werden, wobei freilich in Betracht zu ziehen ist, dass unter Umständen auch schon 0,02 tödtlich wirken können. Subcutan muss ebenso wie beim Sublimat 0,01 als sicher letale Dosis gelten, wenn auch zuweilen schon 0,0075 den Tod herbeiführen können. Endovenös ist 0,0075 sicher tödtlich, aber auch 0,005 kann unter Umständen schon den gleichen Effect erzielen.

Wir haben demnach als letale Dosen pro Kilo Tier zu verzeichnen bei

Sublimat		Sublamin	
per os	0,01	per os	0,04
subcutan	0,01	subcutan	0,01
endovenös	0,005	endovenös	0,0075.

Nach absoluten Gewichten ist demnach das Sublamin, per os, wie endovenös, einverleibt, weniger giftig, subcutan injiciert aber ebenso giftig wie das Sublimat. Berücksichtigt man aber, dass 1,7 Sublamin den gleichen Quecksilbergehalt haben, wie 1,0 Sublimat, so ist die Giftwirkung des Sublamins auf subcutanem Wege erheblich, auf endovenösem etwas stärker als die des Sublimats, denn 0,01 Sublamin entsprechen ca. 0,006 Sublimat und 0,0075 Sublamin würden denselben Quecksilbergehalt haben wie 0,0044 Sublimat.

Diese stärkere Wirkung auf subcutanem, wie endovenösem Wege erklärt sich am ungezwungensten durch die Eigenschaft des Sublamins, Eiweisslösungen nicht zu coagulieren. Gerade diese Eigenschaft, welche per os nicht so sehr in Betracht kommt, bedingt die leichte und rasche Resorbierbarkeit des Sublamins. Weniger wahrscheinlich erscheint es mir, dass das Quecksilber infolge seiner nur lockeren Bindung an das Äthylen-

*) Pathologisch-anatomische Studien über Quecksilbervergiftung nach subcutaner Einverleibung. Fortschritte der Medicin XVI 15. 16. 1898.

diamin im Körper abgespalten wird und dadurch rascher zur Wirkung kommt.

Ferner lag wohl auch die Möglichkeit vor, dass das Äthylendiamin als solches die höhere Giftigkeit bedinge. Ich habe deshalb die Giftwirkung des reinen Äthylendiamins in der nötigen Verdünnung und auf den üblichen drei Wegen an einer ganzen Reihe von Kaninchen untersucht und dabei constatiert, dass die Dosis, in welcher dasselbe an Quecksilber gebunden den Tieren einverleibt worden ist, keinerlei sichtbare Symptome hervorruft.

Dieses Präparat als solches kann also direct wohl kaum die Ursache für die stärkere toxische Wirkung des Sublamins auf subcutanem und endovenösem Wege abgeben.

Schliesslich möchte ich noch darauf hinweisen, dass die absolute Reizlosigkeit des Sublamins das Präparat vielleicht besonders geeignet erscheinen lässt zur Verwendung bei subcutanen und intramusculären Injectionen gegen Lues. Es könnten hierbei möglicher Weise die für den Patienten so schmerzhaften Infiltrationen des Gewebes vermieden werden. Jedenfalls wäre es lohnend, das Präparat nach dieser Richtung hin in der Praxis zu versuchen.

Am Schlusse meiner Arbeit bleibt mir noch die angenehme Pflicht, Herrn Geheimrat Prof. Dr. Liebreich sowie Herrn Prof. Dr. Langgaard, die mir mit Rat und That jederzeit zur Seite standen, meinen Dank auszusprechen.

Thesen.

I.

Der Tod infolge von Phosphorbrandwunden ist nicht die Folge einer Phosphorvergiftung.

II.

Bei Harnröhrenausflüssen ist die Zweigläserprobe kein sicheres diagnostisches Hülfsmittel für die Erkennung der Lokalisation des Herdes.

III.

Die starke Hintansetzung der Arzneimittel in der Therapie ist nicht berechtigt.

Lebenslauf.

Verfasser dieser Arbeit, Dr. phil. Adolf Schuftan, Sohn des verstorbenen Kaufmanns M. Schuftan, mosaischer Religion, wurde am 13. April 1862 zu Freiburg in Schlesien geboren und besuchte das dortige Realprogymnasium, um nach Absolvierung des Abgangsexamens in die Prima des Realgymnasiums „am Zwinger" zu Breslau einzutreten. Nachdem er Ostern 1881 an selbiger Anstalt das Abiturienten-Examen absolviert hatte, studierte er ein Semester Naturwissenschaften, ging indessen schon am 1. Oktober desselben Jahres zur pharmaceutischen Laufbahn über. Zwei Jahre später bestand er zu Sondershausen das pharmaceutische Gehülfenexamen, conditionierte dann die gesetzlich vorgeschriebenen 3 Jahre, um im Oktober 1886 wieder die Universität Breslau zu beziehen, an welcher er Anfang Mai 1888 mit dem Bestehen des Staatsexamens seine pharmaceutische Laufbahn beschloss. Ein Semester später widmete sich Verfasser specieller dem Studium der Chemie und absolvierte das Examen rigorosum am 28. Oktober 1890, um am 20. November desselben Jahres als Dr. phil. zu promovieren.

Nunmehr gründete Verfasser in Breslau ein öffentliches Handelslaboratorium und leitete dasselbe als vereideter Gerichtschemiker für den Landbezirk Breslau bis Juli 1894. Alsdann siedelte er nach der Schweiz über, um nach Absolvierung der Eidgenössischen Medicinal-Maturität zum Studium der Medicin überzugehen. Am 28. Oktober 1896 bestand derselbe die naturwissenschaftliche Abteilung der Prüfung an der Universität Bern und am 24. April 1897 die anatomisch-physiologische Prüfung an der Universität Lausanne, nachdem er die zu seinen medicinischen Prüfungen nötigen Studien an der Universität Zürich getrieben hatte. Nunmehr bezog er im Sommersemester 1897 die Universität Berlin, wo er 6 Semester studierte. Am 23. Mai 1900 absolvierte er die medicinische Staatsprüfung in Basel. Seit Oktober 1900 ist Verfasser als Specialarzt für Harn- und Blasenleiden in Berlin niedergelassen.